Aus dem Institut für Anästhesiologie der Kliniken der
Universität Düsseldorf

Direktor: Professor Dr. M. Zindler

Die pH-Abhängigkeit der Myokardwirkung von Enflurane und Halothane (Papillarmuskel der Katze)

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Michael Neumann
1979

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544318_0045

Aus dem Institut für Anästhesiologie der Kliniken der
Universität Düsseldorf

Direktor: Professor Dr. M. Zindler

Die pH-Abhängigkeit der Myokardwirkung von Enflurane und Halothane (Papillarmuskel der Katze)

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Michael Neumann
1979

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf.

Der Dekan
der Medizinischen
Fakultät der Universität
Düsseldorf
gez.: Prof. Dr. Reinauer

Referent
gez.: Priv.-Doz. Dr. Siepmann

Korreferent
gez.: Priv.-Doz. Dr. Bayer

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

FÜR MEINE FRAU

I N H A L T Seite

Einleitung 1

Methodik 3

Ergebnisse 5

A. Dosis-Wirkungsbeziehungen für Enflurane in Abhängigkeit vom pH-Wert der Nährlösung..... 5

B. Vergleich der Myokardwirkung von Enflurane und Halothane in Abhängigkeit vom pH-Wert der Nährlösung 10

Diskussion 13

Literaturverzeichnis 17

Tabellarischer Anhang 21

EINLEITUNG

Alle bisher bekannten Inhalationsanästhetika üben auf das Myokard einen reversiblen, dosisabhängigen, negativ inotropen Effekt aus, der besonders gut am isolierten Herzen (4) und am isolierten Papillarmuskel studiert werden kann (1,7,14,15,20), weil die physiologischen Einflußgrößen, die auf das in-situ-Präparat einwirken, einer genauen Kontrolle unterliegen (18,19).

Ferner ist aus zahlreichen tierexperimentellen Untersuchungen bekannt, daß die Kontraktionskraft des Myokards auch durch Änderungen des Säure-Basen-Gleichgewichts beeinflußt wird. Dabei wurde wiederholt der negativ inotrope Effekt der Azidose beschrieben (3,6,9,12,21), ohne daß im einzelnen geklärt werden konnte, welcher der möglichen Faktoren (intra- oder extrazellulärer pH-Wert, pCO_2, extrazelluläre Bikarbonatkonzentration) die Abnahme der Myokardkontraktilität verursacht und über welche Mechanismen diese Veränderungen zustande kommen.

In eigenen, vorausgegangenen Untersuchungen zur Myokardwirkung von Halothane und Enflurane am isolierten Papillarmuskel der Katze waren die Myokardeffekte beider Anästhetika bei einem pH-Wert von 7,2 erfaßt worden (15), andere Autoren (1,7,14,20) hingegen führten ähnliche Experimente bei einem pH von 7,4 durch.
Da sich nun die eigenen Ergebnisse von denen der genannten Untersucher teilweise erheblich unterschieden (16a), mußte geprüft werden, ob durch diese pH-Abweichungen die bestehenden Diskrepanzen verursacht sein könnten.
Wenngleich der nicht-polare Charakter der beiden Inhalationsanästhetika eigentlich dagegen spricht, daß ihre Myokardwirkung durch Änderungen der extrazellulären Wasserstoffionenkonzentration beeinflußt wird (ganz im Gegensatz z.B. zu den Barbituraten), so gab es bei gaschromatischen Analysen dieser Dämpfe jedoch Hinweise dafür, daß die Affinität von Halothane zu ß-Strahlen (reine Elektronen-Strahlung) 1ooo mal größer ist, als die von Enflurane, daß also doch große Differenzen im Verhalten gegenüber elektrisch geladenen Teilchen bestehen.

Deshalb wurde in einer zweiten Versuchsreihe geklärt, ob die myokardialen Halothane- oder Enfluraneeffekte bei pH-Änderungen unterschiedlich stark ausfallen. Schließlich ist es für die praktische Anwendung beider Narkotika wichtig, zu wissen, ob sich ihre direkten Herzwirkungen zur Azidose-Wirkung hinzuaddieren, gegenseitig potenzieren oder abschwächen.

METHODIK

Der Versuchsaufbau, der in zwei Veröffentlichungen eingehend beschrieben wurde (15,16), erlaubt die Messung der Myokardkontraktilität unter isotonischen und isometrischen Kontraktionsbedingungen. Der sich anfangs nur isotonisch kontrahierende Papillarmuskel wird dabei stufenweise (0,1 - 0,5 g/mm^2 Muskelquerschnitt) so lange nachbelastet, bis keine Längenänderungen mehr zu beobachten sind (isometrische Kontraktion).

Auf diese Weise lassen sich Kraft-Geschwindigkeitsrelationen gewinnen, aus denen in der vorliegenden Arbeit 4 Kontraktilitätsparameter zur Beschreibung der beobachteten Phänomene entnommen wurden:

1. die maximale Längenänderung (ΔL_i) und
2. die maximale Verkürzungsgeschwindigkeit (V_o) bei isotonischer Kontraktion sowie
3. die maximal entwickelte Kraft (K_o) und
4. die maximale Kraftanstiegsgeschwindigkeit (dK/dt max.) bei isometrischer Kontraktion.

Um Muskeln unterschiedlicher initialer Länge (L_i) und Durchmesser miteinander vergleichen zu können, werden die Längenänderungen ebenso wie die Geschwindigkeiten zur Ausgangslänge in Beziehung gesetzt (%L_i bzw. L_i/sec.) und die gemessene Kraft auf 1 mm^2 Muskelquerschnitt umgerechnet (g/mm^2 bzw. g/mm^{2}sec^{-1}).

Während des Versuchs befindet sich der Papillarmuskel in einem Organbad (Inhalt: 7 ml), dem ständig und regelbar 25 bis 35 ml einer 32°C warmen, carbogengesättigten Nährlösung zufließen.

Zusammensetzung der Nährlösung: 0,8% NaCl; 0,02% KCl; 0,1% $NaHCO_3$; 0,037% $CaCl_2$; 0,02% $MgCl_2$; 0,2% Glucose.
pO_2: 500-600 mmHg; pCO_2: 30 mmHg; pH: 7,2

Regulierung des pH-Wertes: Eine Alkalose bis zum pH 7,6 wird durch Zugabe von Bikarbonat, eine Azidose bis zum pH 6,6 durch Verabreichung von Salzsäure erzeugt. Während der Kohlensäurepartialdruck bei diesem Vorgehen zwischen pH 7,2 und 7,6 konstant bleibt, steigt er nach Zugabe von Salzsäure kontinuierlich an und erreicht bei pH 6,6 einen Wert von 80 mmHg.
Der pH-Wert wird über eine ständig im Organbad verbleibende Einstabmeßkette und ein Labor-pH-Meter kontinuierlich kontrolliert.

Zugabe der Inhalationsanästhetika: Die untersuchten Narkotika werden über gasdichte Spritzen und Zuleitungen als gesättigte Einflurane- bzw. Halothane-in-Wasserlösungen der Nährlösung kurz vor dem Eintritt ins Organbad zugesetzt. Eigene gaschromatographische Analysen ergaben für diese Stammlösungen bei Raumtemperatur (20-23°C) Konzentrationen von 240 mg% (Enflurane) bzw. 380 mg% (Halothane). Durch dieses Verabreichungsverfahren entstehen Dosis-Wirkungsbeziehungen primär auf der Basis von Gewichtsanteilen (mg%) der Dämpfe. Eine Umwandlung in die analogen Partialvolumina erfolgt nach der Beziehung:

$$\text{Vol\%} = \frac{\text{mg\%} \times 100 \times \frac{22{,}4\ (273+t^{\circ}C)}{273}}{\text{Mol.-Gew.} \times \lambda}$$

Die Ostwaldschen Löslichkeitskoeffizienten für die oben beschriebene Nährlösung wurden in eigenen Untersuchungen für einen Temperaturbereich von 22 bis 37°C gaschromatographisch gemessen. Bei einer Temperatur von 32°C ist λ (Enflurane) 0,68 und λ (Halothane) 0,85 (17).

Registriersystem: Alle zu messenden Größen und ihre Ableitungen (Geschwindigkeitsparameter) wurden durch ein handelsübliches 6-Kanal-Registriergerät aufgezeichnet.
Das so gewonnene Datenmaterial wurde mit Hilfe eines programmierbaren Tischrechners weiterverarbeitet; zur Ermittlung signifikanter Unterschiede kam der Student-Test für gepaarte Werte zur Anwendung.

Versuchsablauf:

9 Katzen mit einem Gewicht zwischen 1,5 und 2,1 kg wurden in Ketamin-Analgesie thorakotomiert. Nach Eröffnung des Herzbeutels und Abtrennung des Herzens auf Vorhofebene konnte nach 10-15 Sekunden mit der Präparation eines geeigneten Papillarmuskels aus der Wand des rechten Ventrikels begonnen werden. Das so vorbereitete Präparat wurde im Organbad mit der Meßapparatur verbunden, mit Hilfe eines binokularen Mikroskops vermessen, mit 0,7g/mm^2 vorbelastet, über zwei Platin-Iridium-Elektroden mit einer Frequenz von 30/min stimuliert und einer 1- bis 1 1/2-stündigen Stabilisierungsperiode überlassen. Erst wenn keine Steigerung der Kontraktionseigenschaften mehr zu beobachten war, wurde der gewünschte pH-Wert eingestellt, unter "steady state"-Bedingungen die Kontrollmessungen und anschließend die Messungen unter ansteigenden Enflurane-Konzentrationen vorgenommen; jede Meßperiode endete mit der nochmaligen Erfassung der Kontrollwerte.
In 3 Versuchen wurde jeweils am gleichen Papillarmuskel bei 5 verschiedenen pH-Werten die Wirkung von annähernd äquipotenten Enflurane- und Halothane-Konzentrationen ermittelt (Enflurane 16,3 mg% entspr. 3,3 Vol% und Halothane 8,4 mg% entspr. 1,3 Vol%).

Dosis-Wirkungsbeziehungen für Enflurane in Abhängigkeit vom pH-Wert der Nährlösung

Abb. (1) zeigt die aus sechs Einzelversuchen ermittelten Dosis-Wirkungsbeziehungen (siehe Tabelle 1) für Enflurane bei verschiedenen pH-Werten. In dieser Abbildung werden drei Größen erfaßt: Die Konzentration des Anästhetikums auf der X-Achse zum einen, der jeweilige Muskelparameter auf der Y-Achse zum anderen und der pH-Wert. Dabei wird der Kontrollwert bei pH 7,2 gleich 100 % gesetzt, weil sich in früheren Versuchen (14) gezeigt hatte, daß sich das Präparat bei diesem Wert über die mehrstündige Versuchsdauer am stabilsten erwies (geringe Neigung zu "Extrasystolen; und Nachkontraktionen bei hohen Nachbelastungen). Man erkennt in Abb. (1), daß Enflurane zu einer dosisabhängigen, annähernd linearen Abnahme aller Parameter führt. Dabei beschreiben die vier Kontraktilitätsparameter die Enfluranewirkung quantitativ unterschiedlich. Während nämlich die Verkürzung ΔL_i bei pH 7,2 erst durch 2,3 Vol % Enflurane eine Abnahme von 25 % gegenüber der Kontrolle (100%) erfährt, liegt die gleich starke Depression bei der maximalen Kraftanstiegsgeschwindigkeit bei 1,3 Vol % vor. Demgegenüber verursachen bei der Verkürzungsgeschwindigkeit (V_o) und bei der Kraftentwicklung (K_o) fast gleiche Enfluranekonzentrationen (1,7 bzw. 1,6 Vol %) eine Reduktion dieser Meßgrößen um 25 %. Das bedeutet, daß unter Enfluraneeinwirkung die Muskelleistung bei der isometrischen Kontraktion wesentlich stärker beeinträchtigt wird als bei der isotonischen.

Berücksichtigt man den Einfluß der pH-Veränderungen auf die Dosis-Wirkungskurven, so stellt man fest, daß Änderungen des pH-Wertes zu "Parallelverschiebungen" dieser Kurven führen, d.h., daß der absolute Betrag an Kontraktilitätsänderung beim Übergang von dem einen zu dem anderen pH-Wert unabhängig von der jeweiligen Enfluranekonzentration zu sein scheint,

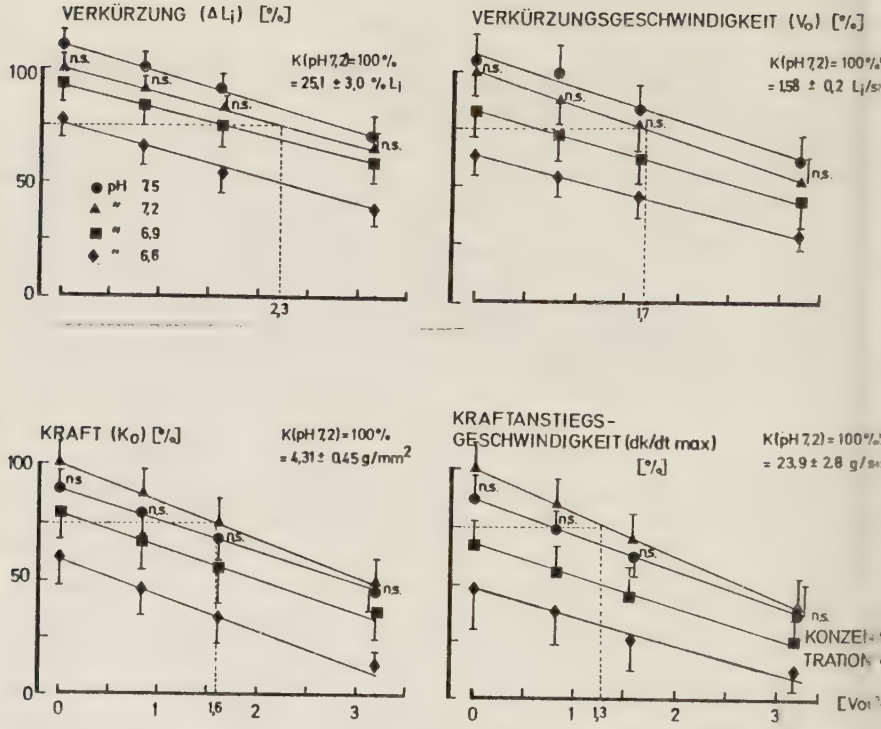

Abb. (1): Dosis-Wirkungsbeziehungen für Enflurane am isolierten Papillarmuskel der Katze bei vier verschiedenen pH-Werten. n=6, n.s.= nicht signifikante Unterschiede ($p>0,3$), alle anderen Werte sind signifikant unterschiedlich (siehe Signifikatabellen)

Die ansteigende Anästhetikakonzentration führt zu einem Abfall aller Parameter. Man beachte, daß die Muskelleistung im isometrischen Bereich wesentlich stärker abnimmt als im isotonischen Bereich.

Die pH-Wertänderung macht sich durch eine Parallelverschiebung der Kurven gegeneinander bemerkbar.

Die zunehmende Azidose führt zusätzlich zur Anästhetikawirkung zu einem weiteren Absinken der Muskelleistung.

oder umgekehrt, daß sich Kontraktilitätsänderungen beim Übergang von der einen zur anderen Anästhetikakonzentration unabhängig vom jeweiligen pH-Wert vollziehen.
Dieser Sachverhalt wird noch einmal näher in Abb. (2) erläutert. In dieser Abbildung werden dieselben Größen wie in Abb. (1) erfaßt. Nur wird hier das Verhalten der vier Kontraktilitätsparameter in Abhängigkeit vom pH-Wert beschrieben.
Betrachtet man zunächst die Kontrollkurven, so erkennt man, daß relativ geringen Unterschieden im pH-Bereich zwischen pH 7,5 und 7,2 (nicht signifikant = n.s. in der Abb.) ausgeprägte Unterschiede zwischen pH 7,2 und 6,9 bzw. 6,6 gegenüberstehen, siehe Signifikanztabelle 2).
Die zunehmende Azidose macht sich durch einen ausgeprägten Abfall aller Muskelparameter bemerkbar. Die beiden Meßgrößen K_o und dK/dt max, die das Verhalten des Muskels bei der isometrischen Kontraktion beschreiben, werden dabei durch das Absinken des extrazellulären pH-Wertes stärker beeinträchtigt als die beiden Parameter ΔL_i und V_o, die die isotonische Verkürzung erfassen. Wie die Kontrollmessungen ergeben, sinkt die Kraftanstiegsgeschwindigkeit bei pH 6,9 um 35% und bei pH 6,6 um 52% gegenüber pH 7,2.
Gibt man noch Enflurane in steigenden Konzentrationen hinzu, so finden sich wieder unter isometrischen Kontraktionsbedingungen die stärksten Veränderungen. So erreicht der Papillarmuskel z.B. bei pH 6,6 und 3,2 Vol % Enflurane nur noch 10% seiner Kraft und Kraftanstiegsgeschwindigkeit gegenüber dem Kontrollwert bei pH 7,2.
Unter sonst gleichen Versuchsbedingungen, jedoch bei isotonischem Kontraktionsablauf verkürzt sich der Muskel immerhin noch mit 34% gegenüber dem Kontrollwert, und das mit einer Geschwindigkeit, die 28% der Kontrolle beträgt.

Vergleicht man die pH-Wirkungskurven für Kontrollbedingungen und drei ansteigende Enfluranekonzentrationen, so findet man auch hier wieder eine angedeutete Parallelverschiebung der Kurven, was wiederum nichts anderes besagt, als daß die

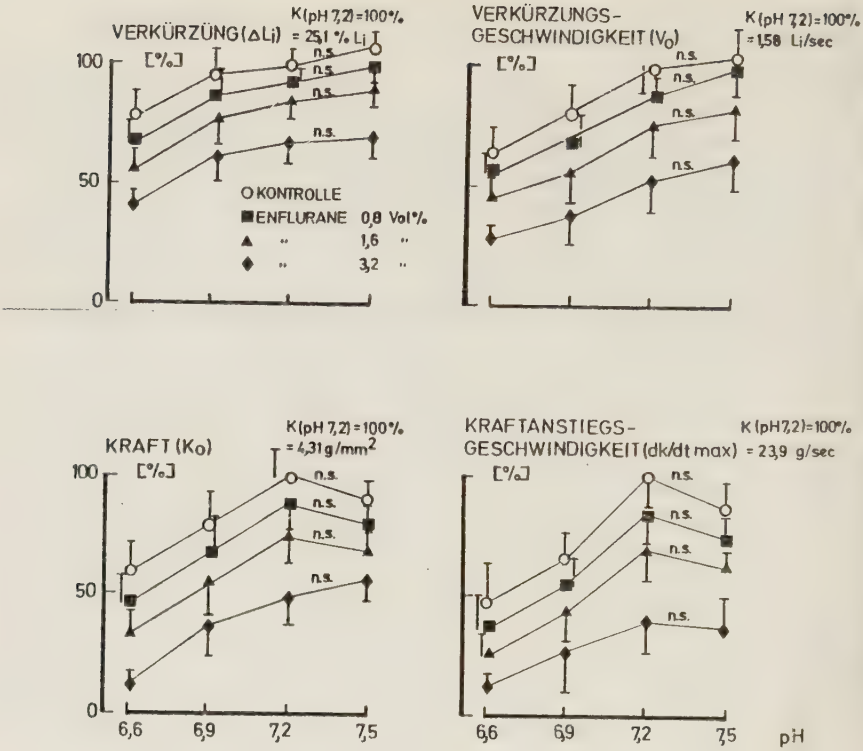

Abb. (2): pH-Wirkungskurven für Kontrolle und drei ansteigende Enfluranekonzentrationen.
n=6, n.s.= nicht signifikante Unterschiede, alle anderen Werte sind signifikant unterschied

Der Verlauf der Kontrollkurve verdeutlicht, wie sich die pH-Wertänderung allein auf den Muskel auswirkt. Während eine pH-Wertänderung von pH 7 nach pH 7,2 zu geringen Änderungen der Muskelleistung führt, macht sich die zunehmende Azidos durch einen deutlichen Abfall aller Parameter bemerkbar. Dabei wird der Muskel im isometrische Bereich (dK/dt max u. K_o) stärker beeinträchtigt als im isotonischen (ΔL_i u. V_o).
Die pH-Wirkungskurven für die ansteigenden Enfluranekonzentrationen werden annähernd parall gegenüber der Kontrollkurve nach unten verschobe

pH-verursachten Änderungen - absolut betrachtet - unabhängig von der jeweiligen Enfluranekonzentration sind. Dieser Sachverhalt soll am Beispiel der Kraftentwicklung (K_o) eingehender erläutert werden: Bei pH 7,2 erzeugen die 6 Papillarmuskeln im Durchschnitt eine Kraft von 4,31 g/mm^2 Querschnitt. Die Zugabe von 0,8 Vol % Enflurane führt unter sonst gleichen Bedingungen zu einer Abnahme der Kraft um 0,5 g/mm^2. Ein größenordnungsmäßig gleicher Verlust findet sich jedoch auch dann, wenn man statt bei pH 7,2 bei pH 7,5, 6,9 und sogar 6,6 mißt. Die Wirkung von 0,8 Vol % Enflurane, d.i. in diesem Beispiel eine Kraftminderung von 0,5 g/mm^2, ist ganz offentsichtlich unabhängig von den wechselnden pH-Werten. In dieser ersten Versuchsserie konnte mithin gezeigt werden, daß die Wirkungen von Enflurane am isolierten Myokard trotz erheblicher Änderungen des pH-Wertes erhalten bleiben.

Vergleich der Myokardwirkung von Enflurane und Halothane in Abhängigkeit vom pH-Wert der Nährlösung

In einer zweiten Versuchsserie an insgesamt neun Papillarmuskeln wird der Myokardeffekt von nur einer Enfluranekonzentration (3,3 Vol %), allerdings bei fünf verschiedenen pH-Werten zwischen 6,6 und 7,6 erfaßt und mit einer nahezu äquieffektiven (16a) Halothanekonzentration (1,3 Vol %) verglichen. Wie aus der Kontrollkurve in Abb. (3) hervorgeht, stehen diskreten Veränderungen zwischen pH 7,6 und 7,1 vergleichsweise starke inotrope Effekte im Bereich zwischen pH 7,1 und 6,6 gegenüber, wobei dieser Befund bei isometrischer Kontraktionsweise (dk/dt_{max} und K_o) deutlicher zutage tritt als bei isotonischer (ΔL_i und V_o). Wie aus dem Verlauf der dicht beieinander liegenden Kurven für Enflurane und Halothane abzulesen ist, verhalten sich beide Narkotika gleichsinnig gegenüber pH-Änderungen, d.h., daß die für Enflurane erhobenen Befunde prinzipiell wohl auch auf Halothane übertragbar sind. Der negativ inotrope Effekt beider Dämpfe scheint - absolut betrachtet - unabhängig vom jeweiligen pH-Wert zu sein. Setzt man jedoch die Kontrollwerte bei den verschiedenen pH-Werten gleich 100%, so wird deutlich, daß - relativ gesehen - durch Enflurane und Halothane eine stärkere Beeinträchtigung der Herzleistung in der Azidose erfolgt (Abb. 4).

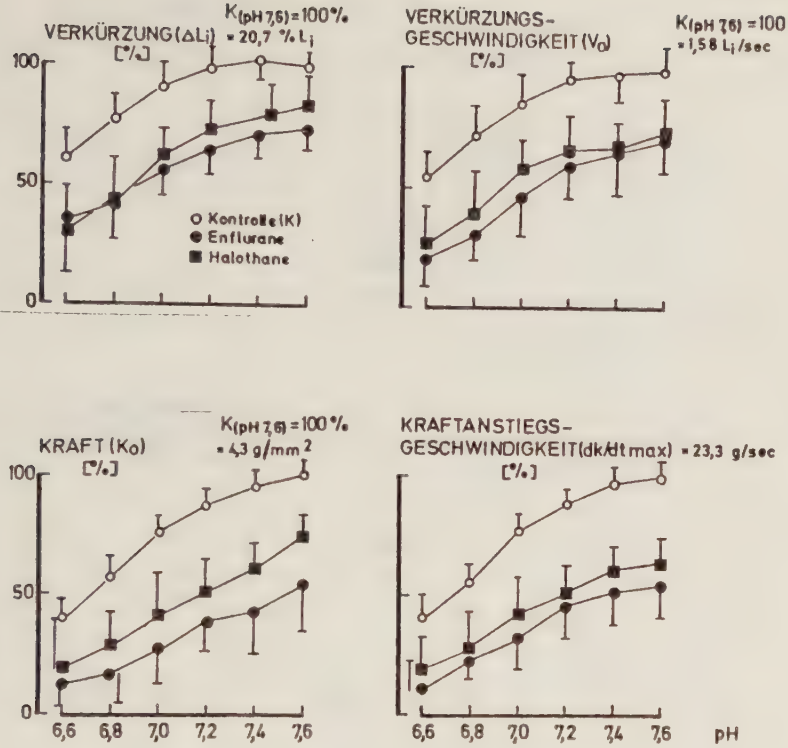

Abb. (3): Darstellung von pH-Wirkungskurven unter äquipotenten Konzentrationen von Enflurane (3,3 Vol%) und Halothane (1,3 Vol%).
n=9, Unterschiede zwischen Kontrolle und Enflurane und Halothane bei gleichem pH-Wert signifikant ($p<0,01$). Unterschiede zwischen Enflurane und Halothane nicht signifikant.

Unter dem Einfluß der beiden Anästhetika ändert sich am Kurvenverlauf prinzipiell nichts.
Die beiden Kurven für Enflurane und Halothane werden annähernd parallel gegenüber der Kontrollkurve nach unten verschoben. Der negativ inotrope Effekt der beiden Narkotika scheint - absolut betrachtet - unabhängig vom jeweiligen pH-Wert zu sein.

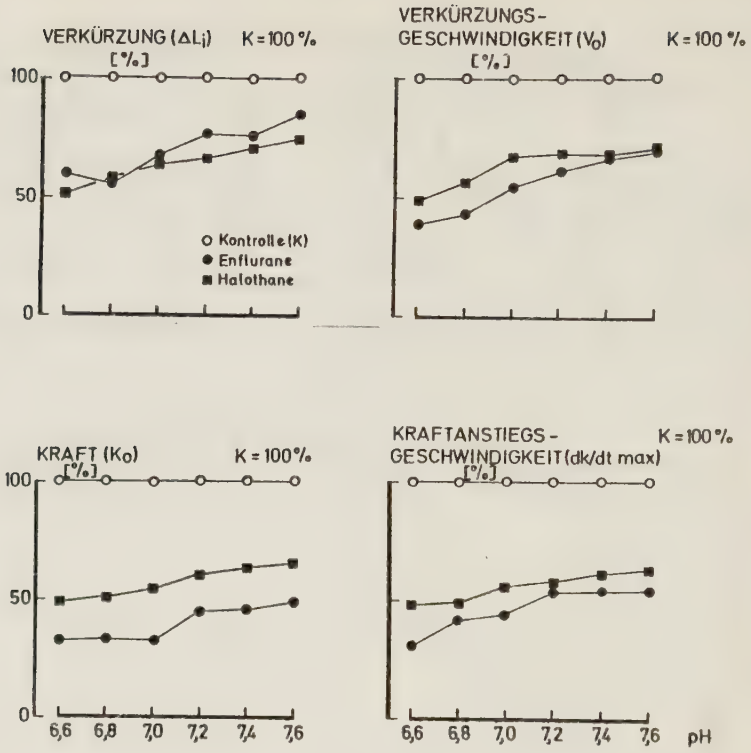

Abb. (4): pH-Wirkungskurven für Halothane und Enflurane relativ zur Kontrolle (100%).

Für beide Anästhetika ist die Wirkung im saure Milieu relativ stärker, weil sich die negativ inotrope Wirkung von Narkotika und pH-Wertabfa addiert.

Diskussion

Der negativ inotrope Effekt von Inhalationsanästhetika ist wiederholt am isolierten Papillarmuskel der Katze studiert worden (1,7,14,20). Da die genannten Autoren ihre in-vitro Experimente bei einem pH von 7,4, die eigenen Versuche (15) hingegen bei pH 7,2 durchgeführt wurden, stellte sich zunächst die Frage, ob dieser methodische Unterschied dafür verantwortlich zu machen ist, daß bei den klinisch üblichen Konzentrationen in den eigenen Experimenten durchschnittlich nur halb so große Inotropieverluste wie bei den dagenannten Untersuchern gemessen wurden. Außerdem gelangten verschiedene Untersucher zu unterschiedlichen Äquipotenzrelationen hinsichtlich der Myokardwirkung beider Dämpfe, d.h., daß die Konzentrationen von Halothane und Enflurane, bei denen gleich starke Myokardeffekte beobachtet wurden, von Untersucher zu Untersucher verschieden hoch waren. Wie die vorliegenden Resultate zeigen, sind die r e l a t i v e n Änderungen der Myokardwirkung unter Enflurane und Halothane zwischen pH 7,2 und 7,4 so gering, daß sie als Ursache für abweichende experimentelle Befunde nicht in Frage kommen.

Sie werden vielmehr durch methodische Besonderheiten wie Reizfrequenz und Temperatur erklärt (16a).
Aus der Parallelverschiebung der pH-Wirkungskurven geht hervor, daß beide Dämpfe ihre Myokardeffekte ganz offensichtlich unabhängig vom jeweiligen pH-Wert entfalten, denn schließlich bleibt der a b s o l u t e Betrag ihrer Wirkung gleich groß.
Daraus folgt aber wiederum nur, daß Halothane und Enflurane in der Azidose r e l a t i v am stärksten wirken. Dieser Zusammenhang wird deutlich, wenn, wie in Abb. (4), die Kontrollwerte innerhalb des untersuchten pH-Bereiches gleich 100% gesetzt werden.
Andererseits beantworten diese Ergebnisse die eingangs gestellte Frage dahingehend, daß v e r g l e i c h e n d e

Untersuchungen zur Myokardwirkung von Halothane und Enflurane nicht allein deshalb zu unterschiedlichen Resultaten führen dürfen, wenn sie bei pH 7,2 statt 7,4 vorgenommen werden.

Aus den vorliegenden Daten kann man schließen, daß zwischen der extrazellulären Wasserstoffionenkonzentration und den hier getesteten Narkosedämpfen keine zusätzliche Wechselwirkung auftritt, was aufgrund des unpolaren Charakters dieser Anästhetika im Gegensatz etwa zu den Barbituraten (5) auch nicht zu erwarten war.
Es scheint vielmehr so zu sein, daß sich die pH-Effekte und die Narkotikawirkungen am Myokard lediglich addieren.
Da jedoch allein schon die ausgeprägte Azidose zu einer erheblichen Minderung der kontraktilen Leistung führt, macht sich bei sehr niedrigen pH-Werten (pH 6,6 und 6,9) der Einfluß von Enflurane und Halothane prozentual sehr viel stärker bemerkbar, als unter normalen bis leicht alkalischen pH-Werten.
Betrachtet man einmal nur die pH-Wirkung am Myokard, so liegen auch zu dieser Fragestellung mehrere teilweise widersprüchliche Veröffentlichungen vor. (3,6,9,12,21).

LORKOVIC et al. (6) und CINGOLANI et al. (3) gelangten übereinstimmend zu dem Ergebnis, daß die zunehmende Azidose nur dann eine kardiodepressive Wirkung aufweist, wenn sie mit einer Erhöhung des extrazellulären pCO_2 verbunden ist, während MC ELROY (9) und VAUGHAN WILLIAMS und WHYTE (21) eine Änderung der Inotropie am engsten mit dem extrazellulären pH-Wert korreliert fanden.
In unseren eigenen Untersuchungen konnte die negativ inotrope Wirkung der Azidose bestätigt werden. In Übereinstimmung mit VAUGHAN WILLIAMS und WHYTE (21), sowie auch PANNIER und LEUSEN (12), führt eine pH-Wertänderung oberhalb pH 7,2 zu vergleichsweise geringen Kontraktilitätsänderungen, und zwar eher im Sinne einer Verbesserung der Muskelleistung. Eine Verschiebung des pH-Wertes in den sauren Bereich bewirkt demgegenüber starke Kontraktilitätseinbußen. Allerdings läßt sich bei der in dieser Arbeit angewandten Methode der pH-Wert-

änderung, die zu einem deutlichen Anstieg des pCO_2 unterhalb von pH 7,2 führte, nicht sicher unterscheiden, ob die erhöhte Wasserstoffionenkonzentration oder der ansteigende CO_2-Partialdruck bzw. die Kombination beider Veränderungen den auffallend starken Kontraktilitätsverlust verursachen. Hätte jedoch der pCO_2-Wert unabhängig vom pH-Wert eine wesentliche Bedeutung für die Kontraktilität in der Azidose, so erwartete man statt der linearen Abhängigkeit der relativen Änderung unter Enflurane und Halothane, wie sie in Abb. (4) deutlich wird, eine Potenzierung der Myokarddepression. Insofern stützen die vorliegenden Ergebnisse eher die Auffassung von MC ELROY (9) und VAUGHAN WILLIAMS und WHYTE (21), wonach allein die extrazelluläre Wasserstoffionenkonzentration für die Änderung der Kontraktilität verantwortlich zu machen ist.
Mögliche Wirkmechanismen, die die hier erläuterten Befunde erklären könnten, kann diese Arbeit nicht liefern.
Nach MERIN (10) beeinflussen alle negativ inotropen Maßnahmen letztlich die Interaktion der kontraktilen Proteine. Hier spielt wahrscheinlich die Menge des verfügbaren Aktivator-Calciums eine entscheidende Rolle. So fanden sowohl CARVALHO und LEO (2), als auch NAKAMURA und SCHWARTZ (11) Hinweise dafür, daß die Erniedrigung des intrazellulären pH-Wertes zu einer Verminderung des frei verfügbaren Calcium während der Muskelerregung führt. Für Halothane konnten MALSCH et al. (8) und PRICE und DAVIDSON (13) zeigen, daß die negativ inotrope Wirkung wesentlich von der Calciumkonzentration abhängt. Sie wiesen nämlich nach, daß eine Erhöhung der Calciumkonzentration die negativ inotrope Wirkung von Halothane teilweise wieder aufzuheben vermag.

Als Ergebnis der vorliegenden Arbeit bleibt festzuhalten, daß sich die Myokardeffekte der Azidose und der beiden untersuchten Inhalationsanästhetika nicht wechselseitig beeinflussen. Bei abnehmendem pH-Wert (zunehmende Azidose) befindet sich das Myokard in einem neuen, stärker eingeschränkten kontraktilen

Zustand, der dann zwar durch die zusätzliche Verabreichung von Halothane bzw. Enflurane im Sinne einer Myokarddepression weiter verschlechtert wird, allerdings in einem Ausmaß, das unabhängig von der jeweils herrschenden Wasserstoffionenkonzentration ist.

Für die Anwendung in Klinik bedeutet das erstens, daß unter Halothane und Enflurane bei einem durch Azidose vorgeschädigten Myokard mit besonders schweren Inotropieverlusten zu rechnen ist, und deshalb eine Azidose stets ausgeglichen werden sollte, bevor man diese Dämpfe bei Patienten einsetzt.

Zum zweiten zeigen die Ergebnisse, daß eine Besserung der Herzkreislaufsituation nach Gabe von Natriumbikarbonat allein schon darauf zurückzuführen ist, daß die kontraktile Leistung des Myokards zunimmt. Allerdings sollte man Überkorrekturen vermeiden, weil neben den anderen unerwünschten Störungen der Organperfusion und des Elektrolyt- und Säure-Basenhaushaltes die vorliegenden Ergebnisse Hinweise dafür geliefert haben, daß das stark nachbelastete Myokard eine Alkalose zwar noch mit einem geringen Gewinn an Inotropie beantwortet, daß dieser Effekt allerdings durch eine erhöhte Irritabilität des Herzmuskels mit Neigung zu spontanen Kontraktionen zunichte gemacht wird.

Literaturverzeichnis

1 BROWN, B.R., CROUT, J.R.: A comparative study of the effects of five general anesthetics on myocardial contractility
Anesthesiology 34: 236 (1971)

2 CARVALHO, A.P. und LEO, B.: Effects of ATP on the interaction of Ca^{++}, Mg^{++} and K^{+} with fragmental sarcoplasmatic reticulum isolated from skeletal muscle.
J. Gen. Physiol. 50: 1327, (1967

3 CINGOLANI, H.E., MATTIAZI, A.R., BLESA, E.S., GONZALEZ, N.C.: Contractility in isolated mammalian heart muscle after acid-base changes.
Circulat. Research 26: 269 (1970)

4 FISCHER, K.J.: Tierexperimentelle Untersuchung zur Quantifizierung der direkten Myokardeffekte äquinarkotischer Ethrane- und Halothane-Konzentrationen.
In: J.B. Brückner, Inhalationsanästhesie mit Ethrane.
Anaesthesiologie und Wiederbelebung 99: 43, (1976)
Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York

5 KUSCHINSKY, G., LÜLLMANN, H.: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie, 6. Auflage: 127, (1974)
Georg Thieme Verlag Stuttgart

6 LORKOVIC, H.: Influence of changes in pH on the mechanical activity of cardiac muscle.
Circulat. Research 19: 711, (1966)

7 KEMMOTSU, O.: Effects of inhalation anesthetics on myocardial contractility.
Japan, J. Anaesth.: 23: 402-413, (1974)

8 MALSCH, E., VONGRISES, P., PRICE, H.L.: Interaction of ca^{++} and halothane in the normal myocardium.
Abstracts of Scientific Papers,
American Society of Anesthesiologists annual Meeting: 111, (1971)

9 MCELROY, W.T., GERDES, A.J., BROWN, E-B.: Effects of CO_2, bicarbonate and pH on the performance of isolated perfused guinea pig hearts.
American J. Physiol. 195: 412, (1958)

10 MERIN, R.G.: Inhalation anesthetics and myocardial metabolism: Possible mechanisms of functional effects.
Anesthesiology 39: 216, (1973)

11 NAKAMURA, Y., SCHWARTZ, A.: Possible control of intracellular calcium metabolism by (H^+). Sarcoplasmatic reticulum of skeletal and cardiac muscle.
Biochem. biophys. Res. Commun. 41: 830, (1970)

12 PANNIER, J.L., LEUSEN, J.: Contraction characteristcs of papillary muscle during changes in acid-base composition of the bathing fluid.
Arch. Int. Biophysiol. Biochem. 76: 624, (1968)

13 PRICE, H.L., DAVIDSON, L.: Interaction of ca^{++} and halothane in isolated papillary muscle.
Abstracts of Scientific Papers, American Society of Anesthesiologists Annual Meeting: 90 - 92, (1972)

14 SHIMOSATO, S., SUGAI, N., IWATSUKI, N., ETSTEN, B.E.:
The effect of Ethrane on cardiac muscle mechanics.
Anesthesiology 30: 513, (1969)

15 SIEPMANN, H.P., LENNARTZ, H., PÜTZ, E.:
Die dosisabhängige Beeinflussung der Kontraktilität des isolierten Papillarmuskels der Katze durch Enflurane und Halothane.
In: J.B. Brückner: Inhalationsanästhesie mit Ethrane.
Anaesthesiologie und Wiederbelegung 99:
77, (1976)
Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York

16 SIEPMANN, H.P., KROSSA, M., ARNDT, J.O.:
A new device to derive the force-velocity relationship of the isolated papillary muscle using a sonomicrometer and an electromagnet.
Pflügers Arch. 364: 195, (1976)

16a SIEPMANN, H.P.: Zur Herzwirkung von Inhalationsanaesthetica. Der isolierte Katzenpapillarmuskel als Myokard-Modell.
Anaesthesiologie und Wiederbelebung, Bd. 121, (1979
Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York

17 SIEPMANN, H.P.: Veröffentlichung in Vorbereitung

18 SONNENBLICK, E.H.: Implications of muscle mechanics in the heart.
Fed. Proc. 21: 975, (1962)

19 SONNENBLICK, E.H.: Force-velocity relations in mammalian heart muscle.
Circ. Res. 16: 441, (1965)

20 SUGAI, N., SHIMOSATO, S., ETSTEN, B.E.:
Effect of halothane on force-velocity relations and dynamic stiffness of isolated heart muscle.
Anesthesiology 29: 267, (1968)

21 VAUGHAN WILLIAMS, E.M., WHYTE, J.M.:
Chemosensitivity of cardiac muscle.
J. Physiol. (Lond.) 189: 119, (1967).

pH	Vol% Enfl.	Verkürzung ΔLi	Verkürzungsgeschw. V_o (Li/sec)	Kraft K_o (g/mm^2)	Kraftanstiegsgeschw. dK/dt max (g/sec)
6,6	Kontr.	19,7 ± 2,5	1,03 ± 0,17	2,58 ± 0,58	11,4 ± 4,5
	0,8	16,8 ± 2,3	0,84 ± 0,15	1,98 ± 0,50	8,8 ± 3,6
	1,6	13,8 ± 2,3	0,70 ± 0,14	1,41 ± 0,85	6,1 ± 3,0
	3,2	10,0 ± 1,5	0,43 ± 0,07	0,56 ± 0,17	3,0 ± 1,1
6,9	Kontr.	23,7 ± 2,5	1,30 ± 0,19	3,41 ± 0,50	15,7 ± 2,8
	0,8	21,2 ± 2,6	1,15 ± 0,20	2,91 ± 0,57	13,0 ± 3,0
	1,6	18,9 ± 2,7	1,00 ± 0,20	2,39 ± 0,66	10,4 ± 3,4
	3,2	15,1 ± 3,0	0,74 ± 0,22	1,59 ± 0,83	6,5 ± 4,5
7,2	Kontr.	25,1 ± 1,2	1,58 ± 0,20	4,31 ± 0,45	23,9 ± 2,8
	0,8	23,0 ± 1,4	1,40 ± 0,18	3,76 ± 0,45	19,5 ± 2,8
	1,6	21,0 ± 1,6	1,24 ± 0,17	3,21 ± 0,45	16,6 ± 2,8
	3,2	16,7 ± 2,1	0,81 ± 0,16	2,09 ± 0,47	9,4 ± 3,2
7,5	Kontr.	27,4 ± 1,7	1,66 ± 0,18	3,88 ± 0,39	20,8 ± 2,4
	0,8	25,0 ± 1,7	1,58 ± 0,21	3,41 ± 0,37	17,8 ± 2,3
	1,6	22,6 ± 1,6	1,32 ± 0,17	2,93 ± 0,36	14,8 ± 2,1
	3,2	17,9 ± 2,1	0,98 ± 0,19	2,01 ± 0,41	8,9 ± 3,2

Tab.(1): sämtliche, aus sechs Einzelversuchen ermittelte Daten mit Standardabweichung zur Dosis-Wirkungsbeziehung von Enflurane in Abhängigkeit vom pH-Wert

	Verkürzung $\Delta L_{\frac{1}{2}}$				Verkürzungsgeschw. V_o				Kraft K_o				Kraftanstiegsgeschw. dK/dt max			
Konz. Vol.%	Ko	0,8	1,6	3,2	Ko	0.8	1,6	3,2	Ko	0,8	1,6	3,2	Ko	0,8	1,6	3,2
pH 7,5 und pH 7,2	0,4	0,3	0,5	0,4	0,9	0,4	0,2	0,7	1	1	1	0,98	1	0,8	0,98	0,8
pH 7,2 und pH 6,9	0,05	0,05	0,05	0,02	0,02	0,02	0,02	0,01	0,02	0,01	0,1	0,005	0,01	0,01	0,02	0,01
pH 6,9 und pH 6,6	0,001	0,001	0,02	0,001	0,005	0,05	0,02	0,005	0,001	0,005	0,02	0,001	0,001	0,005	0,02	0,01

$p <$

Tab.2: Größe der Irrtumswahrscheinlichkeit für unterschiedliche Myokardeffekte bei Abfall des extrazellulären pH-Wertes bei gleichen Enfluranekonzentrationen

	Verkürzung ΔL_i				Verkürzungsgeschw. V_o				Kraft K_o				Kraftanstiegsgeschw. dK/dt max			
pH	6,6	6,9	7,2	7,5	6,6	6,9	7,2	7,5	6,6	6,9	7,2	7,5	6,6	6,9	7,2	7,5
Kontrolle und 0,8 Vol %	0,01	0,001	0,001	0,001	0,005	0,001	0,005	0,005	0,01	0,001	0,001	0,005	0,02	0,001	0,001	0,01
0,8 Vol% und 1,6 Vol%	0,005	0,001	0,001	0,005	0,005	0,001	0,005	0,02	0,02	0,001	0,02	0,005	0,025	0,001	0,001	0,01
1,6 Vol% und 3,2 Vol%	0,005	0,001	0,001	0,001	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,001	0,001	0,005	0,005	0,001	0,001	0,01

$p <$

Tab. 3: Größe der Irrtumswahrscheinlichkeit für unterschiedliche Myokardeffekte bei ansteigender Enfluranekonzentration und gleichem pH-Wert.

	pH	6,6	6,8	7,0	7,2	7,4	7,6
ΔL_i	Kontrolle	12,5 ± 1,6	16,1 ± 1,6	18,9 ± 1,9	20,5 ± 2,0	21,4 ± 2,0	20,7 ± 1,5
	Enflurane	7,5 ± 1,1	8,8 ± 1,5	12,8 ± 1,7	15,5 ± 1,9	16,2 ± 2,2	17,5 ± 2,3
	Halothane	6,4 ± 1,2	9,2 ± 1,3	12,0 ± 1,4	13,6 ± 1,4	15,1 ± 1,4	15,5 ± 1,3
V_o (L_i/sec)	Kontrolle	0,81 ± 0,22	1,08 ± 0,23	1,31 ± 0,24	1,46 ± 0,27	1,48 ± 0,21	1,53 ± 0,24
	Enflurane	0,32 ± 0,08	0,47 ± 0,10	0,71 ± 0,13	0,90 ± 0,14	0,99 ± 0,18	1,07 ± 0,23
	Halothane	0,40 ± 0,25	0,61 ± 0,28	0,88 ± 0,37	1,01 ± 0,27	1,02 ± 0,32	1,11 ± 0,22
K_o (g/mm^2)	Kontrolle	1,7 ± 0,15	2,46 ± 0,12	3,29 ± 0,21	3,73 ± 0,19	4,12 ± 0,21	4,3 ± 0,24
	Enflurane	0,55 ± 0,12	0,75 ± 0,12	1,16 ± 0,15	1,67 ± 0,32	1,88 ± 0,31	2,1 ± 0,31
	Halothane	0,83 ± 0,17	1,24 ± 0,20	1,79 ± 0,34	2,24 ± 0,30	2,63 ± 0,25	2,80 ± 0,25
dK/dt max (g/sec)	Kontrolle	9,3 ± 1,0	13,1 ± 1,03	17,9 ± 1,56	20,6 ± 1,49	22,7 ± 1,74	23,3 ± 1,74
	Enflurane	2,9 ± 0,41	5,5 ± 0,39	7,9 ± 0,55	11,0 ± 1,52	12,3 ± 1,72	12,7 ± 1,76
	Halothane	4,5 ± 1,21	6,5 ± 1,00	10,1 ± 1,71	11,9 ± 1,56	14,1 ± 1,43	14,9 ± 1,58

Tab.( ) : Sämtliche aus neun Versuchen gemittelte Werte für pH-Wirkungskurven unter äquipotenten Konzentrationen von Enflurane (3,3 Vol%) und Halothane (1,3 Vol%)

Lebenslauf

geb.:	24.12.1953
in :	Anklam (DDR)
Vater:	Friedrich Neumann, Lehrer
Mutter:	Brunhilde Neumann, geborene Schmeling, Hausfrau

1958	Übersiedlung in die Bundesrepublik Deutschland
1960 - 1964	Katholische Volksschule Monheim (Rhld)
1964 - 1966	Schloßgymnasium Düsseldorf Benrath
1966 - 1972	Gymnasium an der Koblenzer Straße Düsseldorf
1972	Abitur
1972	Studium der Humanmedizin an der Universität Düsseldorf
Sommer 1974	Ärztliche Vorprüfung
Sommer 1975	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Sommer 1977	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung Beginn der klinisch-praktischen Ausbildung im letzten Studienjahr am Stadtkrankenhaus Wetzlar (akademisches Lehrkrankenhaus der Justus-Liebig-Universität-Gießen)
Oktober 1978	Staatsexamen
November 1978	Approbation als Arzt
November 1978 bis August 1979	Assistenzarzt in der Anästhesieabteilung des Krankenhauses Wetzlar
September 1979	Stabsarzt in der Anästhesieabteilung des Bundeswehrkrankenhauses Gießen

An dieser Stelle möchte ich Herrn Priv.-Doz. Dr. Siepmann für die Überlassung des Themas und die stets interessierte Unterstützung und hilfreiche Beratung bei dieser Arbeit danken.
Ebenso danke ich Frau Rover herzlich für ihre Mühe beim Korrekturlesen und Tippen des Manuskripts, sowie Frau Pütz für ihre Hilfe bei der Durchführung der Tierversuche.